



Cellavision® Competency Software -ohjelmiston hyödyntäminen bioanalyytikkokoulutuksen hema- tologian solumorfologian opetuksessa

Toni Kokko

Opinnäytetyö
Toukokuu 2018
Bioanalyytikkokoulutus



TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Bioanalytikkokoulutus

KOKKO, TONI:

Cellavision® Competency Software -ohjelmiston hyödyntäminen bioanalytikkokoulutuksen hematologian solumorfologian opetuksessa

Opinnäytetyö 45 sivua, joista liitteitä 5 sivua
Toukokuu 2018

Veren soluista tallennettuja digitaalisia kuvia hyödyntävä Cellavision® Competency Software -laaduntarkkailuohjelmisto on Tampereen ammattikorkeakoulun bioanalytikkokoulutuksen käytettävissä hematologian opetusta varten. Ohjelmistoa käytetään soveltuvien osien verisolujen morfologian ja pahanlaatuisten veritaudien aiheuttamien muutosten tunnistamisen ja arvioimisen opetuksessa.

Opinnäytetyön tavoitteena oli kehittää ohjelmiston hyödyntämistä hematologian morfologian opetuksessa. Tätä varten luotiin kurssipohja Tampereen ammattikorkeakoulun Moodle-pohjaiselle Tabula-oppimisalustalle itsenäistä opiskelua varten ja organisoitiin bioanalytikkokoulutuksen käytettävissä olevat virtuaalinäytteet arvioitaviksi. Työn aihe saatiin Tampereen ammattikorkeakoulun bioanalytikkokoulutukselta vuoden 2018 alussa ja se on osittain jatkoa Sonja Lehdon vuonna 2015 tekemälle opinnäytetyölle ”CellaVision® Competency Software -ohjelman käyttöohje bioanalytikkokoulutukseen”.

Opinnäytetyö on toiminnallinen koostuen raporttiosasta ja tuotoksista. Raporttiosa käsittelee pääasiassa verisolujen morfologiaa ja siinä tapahtuvia muutoksia eri veritaudeissa. Tarkoituksena oli, että raporttiosaa voidaan hyödyntää solumorfologian opetuksessa ja opiskelussa. Kirjallinen raportti kertoo myös lyhyesti virtuaalimikroskopiasta ja CellaVision® -virtuaalimikroskopiajärjestelmien toiminnasta.

Käytäntöä varten luotiin .docx-tiedostomuotoon luettelo opetuksessa käytettävissä olevista kahdestakymmenestä virtuaalinäytteestä ja taulukoitiin niiden valkosolujen erittelyjakaumat. Kolmesta virtuaalinäytteestä tehtiin opetuskäyttöä varten yksisivuiset kuvaukset niiden erittelyjakaumista ja pääasiallisista löydöksistä kuvallisin esimerkein havainnoituna. Näitä opiskelijat voivat käyttää oman osaamisen arvioinnissa. Oppimisen alustaksi luotiin ammattikorkeakoulun Tabula-ympäristöön kurssi ”CVS-2018 CellaVision® Competency Software -ohjelmisto solumorfologian tunnistuksessa”.

ABSTRACT

Tampereen ammattikorkeakoulu
Tampere University of Applied Sciences
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

KOKKO, TONI:

Utilising Cellavision® Competency Software in Teaching of Blood Cell Morphology to Biomedical Laboratory Science Students

Bachelor's thesis 45 pages, appendices 5 pages
May 2018

Cellavision® Competency Software is a tool for education and proficiency assessment of white blood cell differentials in medical laboratories. The software has been in use in Tampere University of Applied Sciences since 2012, but usage in teaching has been limited. The goal of this study was to make further use of the software in teaching of laboratory haematology and white blood cell morphology to biomedical science students. The degree programme has 20 digital patient samples for the software provided by Fimlab Laboratories.

The approach was functional with a report and products. A course for independent learning was created on Tabula, the Moodle-based platform in Tampere University of Applied Sciences. The patient samples with new made-up names were organized into a .docx file, and a table with white blood cell differentials of the samples was added to it. Three samples were selected and detailed one-paged descriptions of cell morphology supported with images and the differential count of white cells were created. These descriptions are to be used as a reference and learning material on cell morphology for students to gauge their proficiency and knowledge when they are using the software independently.

Report focuses mainly on white blood cell morphology in health and common changes seen in disease. The purpose of the report was to provide a source for teaching and studying of white cell morphology to biomedical science students. It also provides an overview of virtual microscopy and the study of haematology in the Biomedical Laboratory Science programme in Tampere University of Applied Sciences.

Key words: haematology , Cellavision, Cellavision Competency Software, virtual microscopy, blood cell morphology, blood disorders

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	5
2	OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITE JA TEHTÄVÄT	7
3	TOIMINNALLINEN OPINNÄYTETYÖ.....	8
4	HEMATOLOGIAN OPISKELU BIOANALYYTIKKOKOULUTUKSESSA	9
5	VIRTUAALIMIKROSKOPIA JA CELLAVISION® COMPETENCY SOFTWARE -OHJELMISTO	10
6	VALKOSOLUJEN MORFOLOGIA JA SEN MUUTOKSIA PAHANLAATUISISSA VERITAUDEISSA	12
6.1.	Granulosyytit	12
6.1.1	Myeloblasti.....	13
6.1.2	Promyelosyytti.....	14
6.1.3	Myelosyytti.....	17
6.1.4	Metamyelosyytti.....	18
6.1.5	Neutrofiili.....	19
6.1.6	Eosinofiili.....	21
6.1.1	Basofiili.....	21
6.2.	Monosyytti.....	22
6.2.1	Monoblasti.....	22
6.2.2	Promonosyytti.....	22
6.3.	Lymfosyytti.....	25
6.3.1	Plasmasolu.....	27
6.3.2	Prolymfosyytti.....	28
6.3.3	Karvasolu	30
6.3.4	Lymfoblasti	31
7	PROSESSIN KUVAUS	32
8	TUOTOKSET	34
9	POHDINTA	35
	LÄHTEET	37

LIITTEET.....	40
LIITE 1. BIOANALYTIIKAN KOULUTUSOHJELMAN KÄYTÖSSÄ OLEVAT VIRTUAALINÄYTTEET JA NIIDEN PÄÄASIAALLISET LÖYDÖKSET	40
LIITE 2. BIOANALYTIIKAN KOULUTUSOHJELMAN KÄYTÖSSÄ OLEVIEN VIRTUAALINÄYTTEIDEN ERITTELYJAKAUMAT	40
LIITE 3. NÄYTTEEN ”LYYLI MARJUKKA BLISTER” KUVAUS	40
LIITE 4. NÄYTTEEN ”PERTTU ERKKILÄ” KUVAUS	40
LIITE 5. NÄYTTEEN ”MONIKA LYYTIKÄINEN” KUVAUS	40

1 JOHDANTO

Valkosolujen tunnistaminen ja morfologian arviointi mikroskoopin avulla on vielä tänäkin päivänä tärkeässä roolissa veritautien diagnosoimisessa ja arvioimisessa. Kehittyneimmätään automaattiset solulaskimet eivät aina kykene tunnistamaan kaikkien näytteiden soluja luotettavasti. Tämän vuoksi sairaalalaboratorioissa on tarve ammattitaitoisille bioanalytikoille, jotka osaavat tunnistaa veren eri solut ja suorittaa laadukkaan valkosolujen erittelylaskennan mikroskoopin avulla.

Teknologian kehitys ja kasvava automaation tarve kliinisen laboratoriotieteen alalla on tuonut ratkaisuja myös mikroskoppoinnin automatisointiin. Kameroilla varustetut automaattimikroskoopit osaavat käsitellä niille syötettyjä näytelaseja sekä etsiä että kuvata niiden sisältämät solut ihmistä nopeammin. Näiden robottimikroskooppien tietokoneet kykenevät jopa tunnistamaan kuvatut solut huomattavalla luotettavuudella. Yksi tällaisen automaattimikroskooppien valmistaja on ruotsalainen Cellavision AB, jonka laiteratkaisuja Suomessa on hankkinut HUSLAB ja Fimlab Laboratoriot Oy.

Cellavision® Competency Software on tietokoneohjelmisto laboratorion laaduntarkkailuun. Se perustuu Cellavisionin automaattimikroskoopin ottamiin digitaalisiin solukuviin, jotka laboratorion henkilökunta tunnistaa ja lajittelee solutyypin mukaisesti. Tätä voi kutsua virtuaaliseksi mikroskoppinniksi.

Tampereen ammattikorkeakoulun bioanalytiikan koulutusohjelma on hankkinut kaksi lisenssiä edellä mainitulle ohjelmistolle hyödynnettäväksi hematologian opetuksessa. Tämän opinnäytetyön aiheena on ohjelmiston hyödyntämisen kehittäminen ja edistäminen hematologian opetuksessa. Ohjelmiston avulla opiskelijat voivat itsenäisesti harjoitella solujen tunnistamista. Itsenäisen opiskelun tueksi käytössä olevat virtuaaliset näytteet organisoidaan ja niiden tavoitetulokset taulukoidaan opiskelijoiden käytettäväksi.

Työn raporttiosa käsittelee lyhyesti hematologian opetusta Tampereen ammattikorkeakoulussa sekä virtuaalimikroskopian perusteita. Raportin pääosassa on kuitenkin valkosolujen morfologia ja eri veritautien aiheuttamien muutoksien tunnistaminen, koska se on Cellavision® Competency Software –ohjelmiston käyttötarkoitus. Tarkoituksena on käsitellä eri valkosolujen morfologiaa mahdollisimman yksityiskohtaisesti, jotta opiskelijat voivat hyödyntää raportin tarjoamaan tietoa opiskelussaan ja käyttäessään ohjelmistoa sekä siirtyessään työelämään. Punasolujen morfologia päätettiin rajata pois, koska Fimlab Laboratoriot ei tällä hetkellä arvioi punasoluja automaattimikroskoopin ottamista kuvista. Morfologian kuvaukset perustuvat kansainvälisiin suosituksiin ja tunnustettujen hematologian asiantuntijoiden julkaisuihin.

2 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITE JA TEHTÄVÄT

Opinnäytetyön tarkoituksena on luoda Cellavision® Competency Software -ohjelmistoa hyödyntävä tabulakurssi kliinisen hematologian opetuksessa hyödynnettäväksi. Ohjelmistoon on tallennettu digitaalisia kuvia eri veritaudeissa esiintyvistä verisoluista, jolloin opiskelija voi näiden virtuaalinäytteiden avulla arvioida niiden morfologiaa ja lajitella valkosoluista erittelyjakaumat digitaalisesti ilman mikroskoopin käyttöä. Ennen tabulakurssin luomista on tarkoitus nimetä ja järjestää kaikki tallennetut näytteet helpommin käsiteltäviin muotoihin nimeämällä ne ja suorittamalla niistä erittelylaskennat, joihin opiskelijat voivat verrata saamiaan omia jakaumia.

Tabula on Tampereen ammattikorkeakoulun sähköinen oppimisympäristö. Kurssin tavoitteena on kehittää bioanalytiikan opiskelijoiden osaamista verisolujen tunnistamisesta ja morfologisten muutoksien arvioimisesta. Tavoitteena on myös tutustuttaa opiskelijoita hematologian opiskelussa hyödynnettävään virtuaalimikroskopiaan.

Tuotoksena on Tabula-alustalle laadittu verkkokurssi ”CVS-2018 CellaVision Software- ohjelmisto solumorfologian tunnistuksessa”, jonka avulla opiskelijat voivat suorittaa TAMKin hematologian opiskelijatiloissa itsenäisesti virtuaalisia verinäytteiden erittelylaskentoja. Ammattikorkeakoululla on kaksi lisenssiä Cellavisionin ohjelmistolle, jotka ovat asennettu hematologian tiloissa sijaitseville tietokoneille. Tämä rajoittaa käytön oppilaitokseen.

3 TOIMINNALLINEN OPINNÄYTETYÖ

Tämä opinnäytetyö on osittain jatkoa Sonja Lehdon työlle ”Cellavision® Competency Software –ohjelman käyttöohje bioanalytikkokoulutukseen”. Työ on laadultaan toiminnallinen opinnäytetyö, eli se Vilkan ja Airaksisen (2003, 9) mukaan tavoittelee käytännön toiminnan ohjeistamista, opastamista tai toiminnan järjestämistä. Toiminnallisen opinnäytetyön toteutustapana voi olla esimerkiksi jonkin ohjeistuksen tai oppaan laatiminen kirjan, kansion tai internetsivun muodossa, se voi olla jonkin tapahtuman järjestäminen. (Vilka & Airaksinen 2003, 9.)

Toiminnallinen opinnäytetyö koostuu tuotoksesta ja kirjallisesta raporttiosasta. Opinnäytetyössä tulee näkyä käytännön läheisyys ja sen tulee tuoda esille opiskelijan osaaminen alansa mukaisessa tiedossa ja taidoissa. Työn kirjallinen raportti kuvaa mitä ja miksi on tehty, kuinka se on tehty ja millaisia ratkaisuja on tehty prosessin aikana, sekä se tuo esille opiskelijan työstään tekemät johtopäätökset ja arviot. Raportin perusteella lukija voi arvioida opiskelijan onnistumista opinnäytetyössä ja sen tulee tuoda esille tekijän hallitsema ammattitaito alallaan. Tuotoksessa käytetyn tekstin tulee soveltua kohderyhmän mukaisesti (Vilka & Airaksinen 2003, 10, 51, 65)

Tämän opinnäytetyön tuotos on verkkokurssi Tampereen ammattikorkeakoulun Tabula-alustalle, joka tulee bioanalytiikan koulutusohjelman käyttöön. Opinnäytetyön tuotoksen avulla bioanalytikko-opiskelijat voivat opetella veren valkosolujen tunnistamista itsenäisesti hematologian opinnoissa.

4 HEMATOLOGIAN OPISKELU BIOANALYYTIKKOKOULUTUKSESSA

Hematologia on verta, veren muodostusta ja sen sairauksia tutkiva tieteenala. Yleisimmin pyydetty hematologinen laboratoriotutkimus on verenkuvaa-analyysi, jossa lasketaan veren solujen määrät ja mitataan hemoglobiinipitoisuus. Hematologiset laboratoriotutkimukset ovat tänä päivänä pitkälle automatisoituja ja nykyaikaiset automaattiset solulaskimet tuottavat useita kymmeniä eri arvoja veren soluista. Laboratorioteknologian ja molekyyli lääketieteen kehityksestä huolimatta yksi tärkeimpiä kliinisen hematologian osa-alueita on oppi verisolujen morfologiasta ja sen tutkimisesta mikroskooppilla. (Porkka, Lassila, Remes & Savolainen 2015, 84, 86; d’Onofrio & Zini 2015, 19.)

Bioanalytikkokoulutuksen opetussuunnitelma Tampereen ammattikorkeakoulussa sisältää yhdeksän opintopistettä kliinisen hematologian opintoja jaettuna kolmelle kurssille. Lisäksi tutkinto sisältää vähintään kaksi viikkoa hematologian käytännön harjoittelua sairaalalaboratoriossa. Ensimmäisellä kurssilla opiskelijat muuan muassa perehtyvät hematologian perusmenetelmiin, oppivat mistä veri koostuu, miten se syntyy ja mitkä ovat eri verisolujen tehtävät. He oppivat käyttämään mikroskooppia ja tunnistamaan, arvioimaan ja laskemaan normaaleja veren soluja. Seuraavilla kahdella kurssilla opiskelijat syventyvät solujen morfologiaan, veritauteihin (kuten anemioihin ja leukemioihin) ja niiden aiheuttamiin muutoksiin soluissa. Kurssien yhtenä tavoitteena on oppia tunnistamaan ja arvioimaan morfologian patologiset muutokset verinäytteissä. Käytännön oppiminen tapahtuu mikroskopoimalla May-Grünwald Giemsa -värillä värjättyjä veren sivelyvalmisteita opettajan johdolla. (Tampereen ammattikorkeakoulu, 2018.)

Vaikka bioanalytikkokoulutuksella on ollut kaksi lisenssiä Cellavisionin virtuaaliseen laaduntarkkailuun tarkoitettuun Competency Software -ohjelmistoon jo vuodesta 2012, on sen hyödyntäminen itsenäisessä opiskelussa ollut vähäistä. Ohjelman käyttö on taipunut rajoittumaan oppituntien yhteyteen. Opiskelijat voivat usein tarvita ohjelman käyttämiseen ja solujen tunnistamiseen opettajan ohjeistusta. Ainoa tapa tietää erittelylaskennan oikeellisuus on pyytää opettajaa tai kokeneempaa opiskelijaa tarkistamaan lajittelu.

5 VIRTUAALIMIKROSKOPIA JA CELLAVISION® COMPETENCY SOFTWARE -OHJELMISTO

Vaikka tänä päivänä suurin osa verenkuvatutkimuksista suoritetaan ja vastataan automaattisilla solulaskimilla, joutuvat kliiniset laboratoriot usein turvautumaan näytteen mikroskopointiin (Helminen-Pacius 2010, 215). Näyte levitetään mikroskooppilasille käsin ja värjätään, jonka jälkeen bioanalyttikko tai hematologi tarkastaa näytteen mikroskoopissa ja laskee leukosyytit ja arvioi niiden morfologiaa tarvittaessa (Savolainen & Tienhaara 2015).

Manuaalinen mikroskopointi on aikaa vievää ja vaatii tekijältä erikoisosaamista ja harjaantumista. Cellavision AB on ruotsalainen yritys, joka kehittää digitaalisia mikroskopointilaitteita. Tällä hetkellä se tarjoaa kahta laiteratkaisua, DM1200:aa ja isompaa DM9600. Digitaalisten mikroskooppien tarkoitus on keventää laboratorion työtaakkaa mikroskopoimalla näytteet ja laskemalla leukosyyttien erittelyjakauma automaattisesti. Cellavisionin DM1200 kykenee analysoimaan noin 20 näytelasia tunnissa ja sen isovelji DM9600 jopa 30 näytelasia tunnissa. (Cellavision 2018a;2018b;2018c.) Alankomaalaisessa Albert Schweitzerin sairaalassa tehdyssä tutkimuksessa todettiin Cellavisionin aiemman sukupolven DM96 -automaattimikroskoopin nopeuttavan mikroskopoitavien näytteiden kokonaiskäsittelyaikaa jopa 50 % (Ceelie, Dinkelaar & van Gelder 2007).

Laitteet koostuvat lasien syöttöyksiköstä ja optisesta yksiköstä, jossa on kameraan yhdistetty automatisoitu mikroskooppi. Laite on yhdistetty erilliseen tietokoneyksikköön, jossa on laitteen hallintaohjelmisto. (Cellavision 2018d; Helminen-Pacius 2010, 215.) Cellavision tarjoaa useita ohjelmistoja erilaisille näytetyypeille ja käyttötarkoituksiin. *Peripheral Blood Application* -ohjelmisto on tarkoitettu ihmisen perifeerisen veren siveilynäytteiden analysointiin. (Cellavision 2018a.) Syöttöyksiköstä näytelasit siirtyvät mikroskooppiin, joka ensiksi annostelee pienen määrän immersioöljyä lasille ja 10x objektiivilla etsii näkökentän ja tarkistaa solujen jakautumisen. Tämän jälkeen lasi siirtyy 100x objektiivin alle ja laite kuvaa ennalta määrätyn lukumäärän valkosoluja näytteestä. (Cellavision AB. 2009, 89; Helminen-Pacius 2010, 216; Cellavision AB. 2018d.)

Digitaaliset kuvat siirtyvät *Peripheral Blood Application* -tietokoneohjelmistoon, joka esiluokittelee solut 17 tyyppiin: Sauva- ja liuskatumaiset neutrofiilit, baso- ja eosinofi-

lit, lymfosyytit, monosyytit, blastit, promyelo-, myelo- ja metamyelosyytit, variantit lymfosyytit, plasmakolut, tunnistamattomat solut, sekä hajonneet solut, artefaktit, jättitrombosyytit ja trombosyyttikasat, ja erytroblastit (Cellavision 2018e). Esiluokittelun jälkeen käyttäjän tulee tarkastaa luokittelu ja korjata ohjelmiston tekemät mahdolliset virheet (Helminen-Pacius 2010, 216). Cellavisionin (2009, 145-149) mukaan näytteiksi sopivat niin manuaalisesti kuin automaattisella laitteella valmistetut sivelynäytteet, joille on tehty joko May Grünwald-Giemsa- (MGG), Wright- tai Wright-Giemsa -värjäys käsin tai värjäysautomaatilla. Kuitenkin HUSLABin käytännön kokemuksen mukaan CellaVision DM92-automaattimikroskooppi suoriutuu tehtävästään hyvin vain, jos sivelynäytteet on tehty automaattisella veto- ja värjäyslaitteella ja Cellavisionin värjäyssuosituksilla (Helminen-Pacius 2010, 217). Cellavision antaa laitteen käyttöohjeessa suositellut värjäysprotokollat (CellaVision 2012, 153–155).

Tampereen ammattikorkeakoululla on käytössään Cellavision® Competency Software -niminen laaduntarkkailuohjelmisto. Käytännön tasolla se on Peripheral Blood Application, josta on poistettu analysaattoriliitäntä ja lisätty mahdollisuus luoda laaduntarkkailutestejä, joilla esimerkiksi laboratorion henkilökunnan vastausten yhteneväisyyttä voidaan seurata. Cellavision® Competency Software -ohjelmistoon voidaan siirtää potilasnäytteitä automaattimikroskoopin Peripheral Blood -ohjelmistosta. Bioanalytiikan koulutusohjelma on saanut käyttöönsä 20 nimetöntä näytettä Fimlab Laboratoriot Oy:ltä Tampereella. Ohjelmisto tarjoaa opiskelijoille mahdollisuuden tutustua virtuaaliseen mikroskopiaan, joka teknologiana on käytössä työelämässä.

6 VALKOSOLUJEN MORFOLOGIA JA SEN MUUTOKSIA PAHANLAATUISISSA VERITAUDEISSA

Veren solujen tunnistaminen, laskeminen ja arviointi mikroskoopin avulla ovat tärkeä osa veritautien tutkimista. Se vaatii yksinkertaiseksi ja kustannustehokkaaksi tutkimusmenetelmäksi kuitenkin erityisen paljon pätevyyttä ja kokemusta. Siksi eri valkosolujen normaalin morfologian ja sen muutoksien tunteminen ovat olennainen osa bioanalytiikon ammattiosaamista. Soluissa nähtävät muutokset liittyvät tyypillisesti niiden kokoon, muotoon, värjäytyvyyteen ja kehityksen hidastumiseen tai pysähtymiseen. Muutokset voivat vaihdella hyvin selkeästä hienovaraiseen ja ne esiintyvät vaihtelevina yhdistelminä eri taudeissa. Tämä vaatii tekijältään kykyä huomata pieniä eroja solujen välillä, laajaa tietämystä hyvän- ja pahanlaatuisista muutoksista ja ennen kaikkea runsaasti kokemusta.

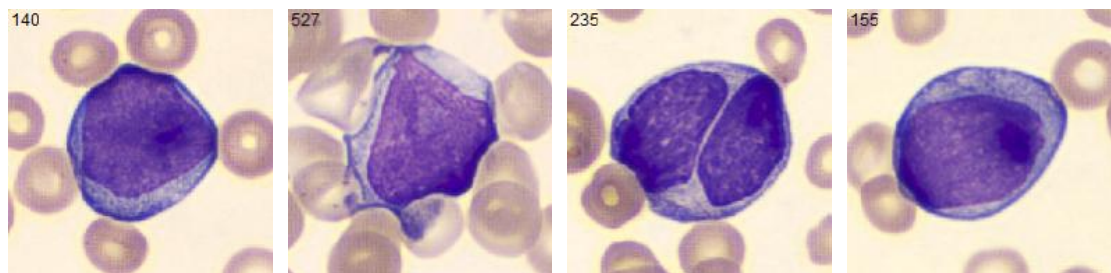
Valkosolut eli leukosyytit ovat yksi immuunipuolustuksen osa. Valkosoluja arvioitaessa huomio kiinnitetään sen kokoon, muotoon, ja tuman ja sytoplasman suhteeseen ja ominaisuuksiin. Tuman muoto ja sijainti voi auttaa solun määrittelemisessä. Tuman kromatiinia arvioidaan; onko se avoin säikeiden verkko vai onko se tiivistynyt kasoiksi selvien vaaleiden urien erottamana? Sisältääkö tuma nukleoleita eli tumajyväsiä? Eri solulinjoilla on tyypillisesti omanlaisensa sytoplasma. Sytoplasman väri ja sen homogeenisyys voi ilmaista solun alkuperän tai kypsyystason. Vain tietyillä soluilla on sytoplasmassaan kehittynyt Golgin laite. Sytoplasman sisältämien granuloiden koko, määrä ja väri ovat yksi tärkeimmistä ominaisuuksista. (d’Onofrio & Zini 2015, 22)

6.1. Granulosyytit

Granulosyytit ovat kolmeen haarautuva solulinja, jonka soluja yhdistää kypsien muotojen tumien liuskoittuminen tai lohkoutuminen ja sytoplasman sisältämät, soluhaaralle ominaisesti värjäytyvät granulat. Myeloblastista alkavan kehityksen aikana solujen tumassa ja sytoplasmassa tapahtuu huomattavia morfologisia muutoksia. (Bain 2015, 98–99; d’Onofrio & Zini 2015, 5–6.)

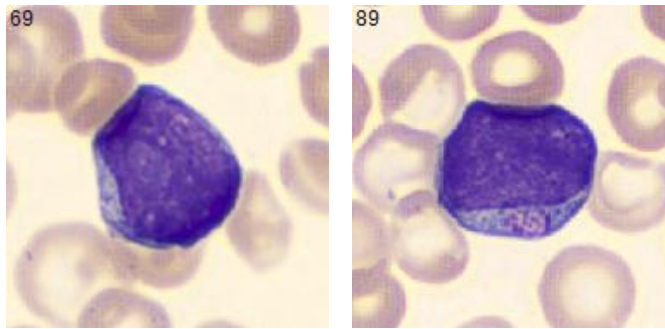
6.1.1 Myeloblasti

Varhaisin mikroskoopissa tunnistettava granulosyyttilinjan solu on myeloblasti (d’Onofrio & Zini 2015, 44). Halkaisijaltaan 12-20 µm ja muodoltaan tavallisesti pyöreähkö tai ovaali, myeloblastin tuma-sytoplasmasuhde on tyypillisesti korkea. Sen eksentrisen tuma on suuri ja muoto vaihtelee pyöreästä ovaaliin tai puolisuunnikkaaseen. Kromatiini on hienojakoista ja homogeenistä sisältäen yhdestä viiteen nukleolia. Granuloiden esiintyminen myeloblastien basofiilisessa sytoplasmassa vaihtelee, ja ne voivat muodostaa neulamaisia Auerin sauvoja (kuva 5, sivu 16). Myeloblasti ei sisällä nähtävää Golgin laitetta; poikkeuksena on akuutti myeloinen leukemia translokaatio 8;21:llä, jossa leukeemisissa blasteissa esiintyy pieni Golgin laite. (Mufti ym. 2008, 1714; Bain 2015, 134; Palmer ym. 2015, 297; d’Onofrio & Zini 2015, 44, 214).



KUVA 1. Blasteja. Solussa 235 (kolmas) tuma on jakaantunut kahtia. (Cellavision kuvakokoelma)

Vanha FAB-luokitus (French-American-British) vuodelta 1982 määritteli granulattomat solut tyypin I blasteiksi ja vähän atsurofiilisiä granuloita sisältävät blastit tyyppiin II (kuva 2). Parantaakseen myelodysplastisten sairauksien luokittelua ja kehityksen ennustettavuutta osa FAB-työryhmän jäsenistä määritteli myöhemmin vielä promyelosyyttistä erotettavan tyypin III blastin, jossa on enemmän kuin 20 atsurofiilistä granulaa, mutta muuten myeloblastien morfologiset piirteet. Tänä päivänä Maailman terveysjärjestö WHO:n työryhmä kuitenkin suosittaa käytettävän vain termejä agranulainen ja granulainen blasti. (Mufti ym. 2008; 1713; d’Onofrio & Zini 2015, 214.)

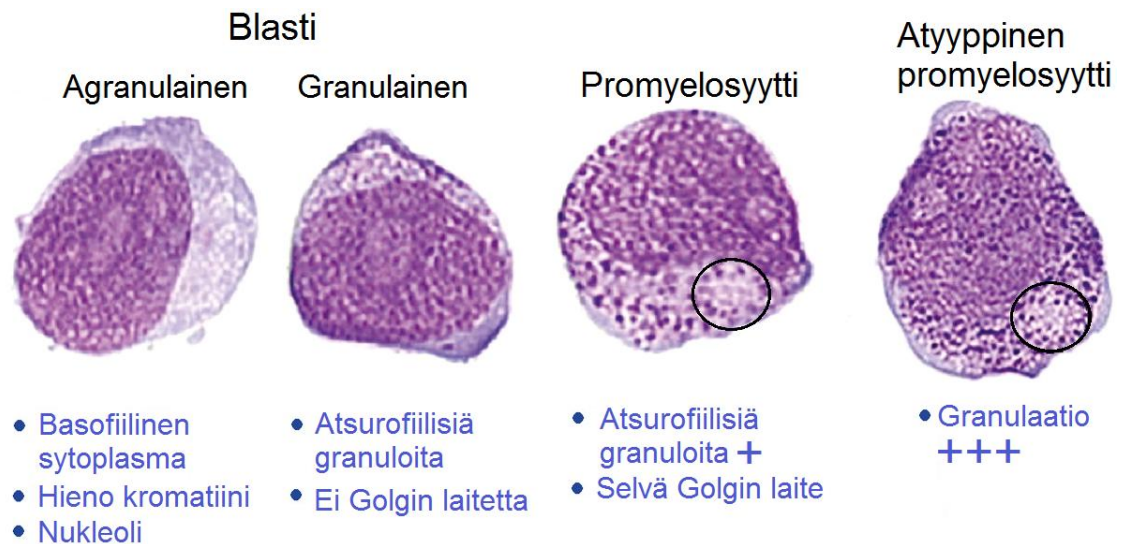


KUVA 2. FAB-luokituksessa agranulaarinen blasti 69 (vasemmalla) olisi tyyppiä I ja granuloita sisältävä blasti 89 (oikealla) tyyppiä II. (Cellavision kuvakokoelma)

Blastien ilmaantuminen verenkuvaan on tyypillistä monille pahanlaatuisille veritaudeille. Ne ovat pääasiainen löydös akuuteissa leukemioissa. Blastit ovat erittäin harvinainen löydös terveen ihmisen perifeerisessä veressä. Berliinin Humboldtin yliopiston Oertel J.:n, Oertel B.:n, Schleicherin ja Huhnin tutkimus vuodelta 1998 löysi 15:ltä koehenkilöltä keskimäärin yhden blastin tuhatta mononukleaarista leukosyyttiä kohden (0,11 %), vaihteluvälin ollessa 0,01-0,24 % mononukleaarista soluista. Nämä solut ovat CD34 positiivisia hematologisia kantasoluja (Oertel ym. 1998, 887).

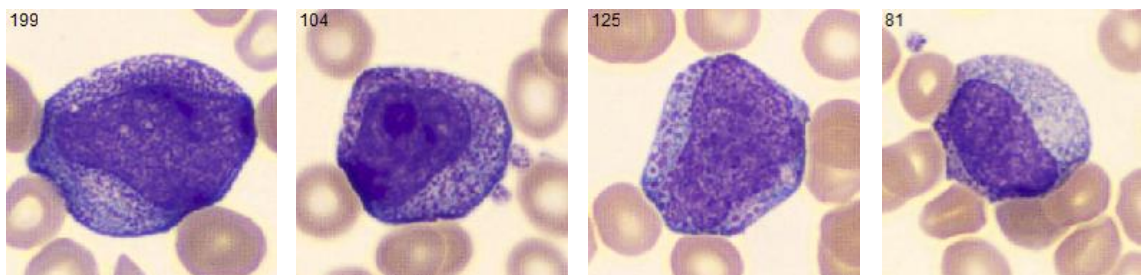
6.1.2 Promyelosyytti

Kypsyessään myeloblastista promyelosyytiksi sen sytoplasma lisääntyy ja Golgin laite kehittyy. Promyelosyytti on granulosyyttisuvun edustajista suurikokoinen, halkaisijaltaan 15–25 μm (Bain 2015, 134; Palmer ym. 2015, 294). Solun tuma on normaalisti pyöreä tai ovaali hienojakoisella kromatiinilla ja selvällä nukleolilla, mutta siinä on tyypillisesti painauma kohdassa, johon Golgin laite sijoittuu. Golgin laite ilmentyy vaaleana alueena muuten basofiilisessä sytoplasmassa, joka on täyttynyt punavioleteilla granuloilla (kuvat 3 ja 4). (Bain 2015, 294.)



KUVA 3. Mufti ym. MDS-työryhmän esimerkki myeloblastin ja promyelosyytin eroista (Haematologica 2008)

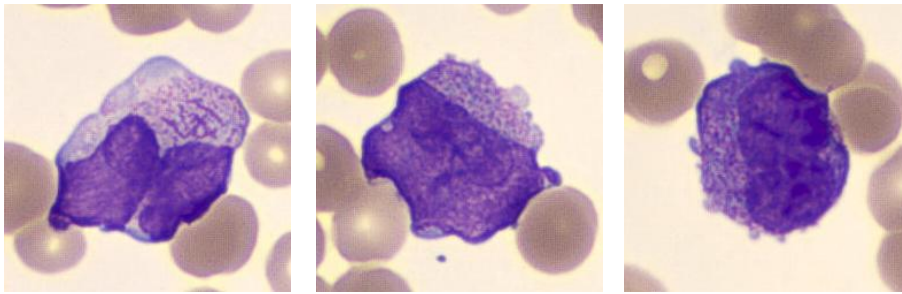
Pahanlaatuisissa taudeissa promyelosyytin morfologia on usein dysplastinen. Yleisiä muutoksia ovat muun muassa Golgin laitteen huono kehittyminen ja epämääräisyys, granulaation poikkeavuudet määrässä ja jakautumisessa, ja vähentynyt sytoplasman basofilia. (d'Onofrio & Zini 2015, 226.) Promyelosyyttejä nähdään yleisimmin akuuteissa myelooisissa leukemioissa ja myelodysplastisissa ja myeloproliferatiivisissa sairauksissa. Niitä voi harvoin esiintyä vakavissa bakteeri-infektioissa. (Bain 2015, 134, 416; d'Onofrio & Zini 2015, 214.)



KUVA 4. Promyelosyyttejä. Golgin alue erottuu muuta sytoplasmaa vaaleampana alueena, joka voi joskus näyttää nousevalta auringolta. Oikeanpuoleisimman solun (81) granulat ovat atyyppisesti vähäisiä ja keskittyneet yhdelle laidalle. (Cellavision kuvakoelma)

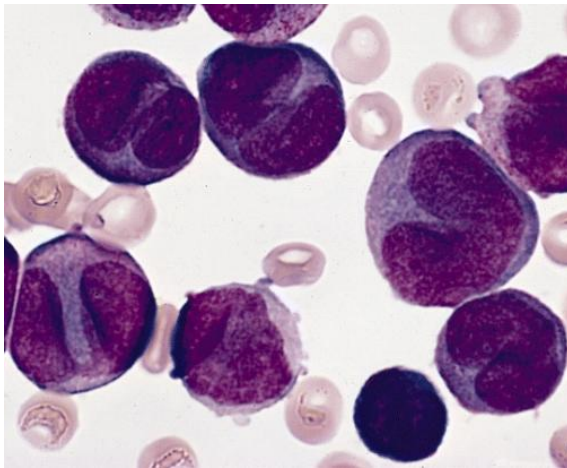
Akuutissa promyelosyyttileukemiassa (APL) neutrofiililinjaan kypsyminen pysähtyy promyelosyyttiin. Siitä esiintyy pääosin kahta muotoa: yleisempää hypergranulaarista sekä mikrogranulaarista muotoa. Hypergranulaarisessa muodossa leukeemisten promyelosyyttien granulaatio on nimensä mukaisesti lisääntynyt huomattavasti. Syvän punai-

set tai violetit granulat voivat täyttää solun kokonaan jopa piilottaen tuman. Joskus ne ovat sulautuneet yhteen suuriksi rakeiksi ja toisissa tapauksissa ne ovat kuin hienoa punaista hiekkaa. Useat, jopa kimppuja muodostavat Auerin sauvat ovat tämän sairauden klassinen tunnusmerkki (kuva 5). Tuma on vaihtelevasti pyöreä, munuaismainen, painaumallinen, haljennut tai päällekkäin laskostunut. Veressä kiertävät solut voivat kuitenkin joissain tapauksissa poiketa luuytimen leukeemisista promyelosyyteistä; niiden granulat voivat esimerkiksi olla vähäisempiä tai solut ovat pienempiä ja niukkasytoplasmaisia. (d’Onofrio & Zini 2015, 314, 319.)



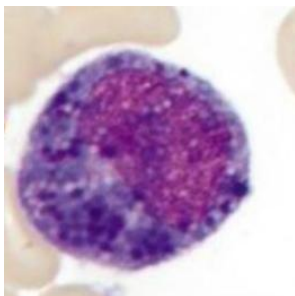
KUVA 5. Leukeemisia promyelosyyttejä. Vasemmalla solussa neulamaisia kiteitä, Auerin sauvoja. (Cellavision kuvakokoelma)

Mikrogranulaarisessa muodossa, josta joskus käytetään termiä hypogranulaarinen, leukeemisten solujen granulat näyttävät puuttuvan kokonaan tai ne ovat määrältään ja kooltaan pieniä (kuva 6). Solut määritellään hypogranulaisiksi, mutta todellisuudessa niiden runsas primäärigranula on vain liian pientä (suurin osa alle 250 nm) valomikroskoopilla nähtäväksi. Solujen tuma on tyypillisesti kaksilohkoinen, epäsäännöllisesti laskostunut tai munuaisen, tiimalasin, perhosen tai käsipainon muodossa. Mikrogranulaarisessakin muodossa lähes poikkeuksetta näytteestä löytää ainakin yksittäisiä Auerin sauvoja tai hypergranulaisia soluja, jotka auttavat solulinjan tunnistamisessa. (d’Onofrio & Zini 2015, 323–327.)



KUVA 6. Mikrogranulaarisia promyelosyyttejä. Selvien granuloiden puuttuminen voi joskus antaa monosyyttimäisen kuvan. (The Armed Forces Institute of Pathology 2008, muokattu)

Eosinofiili promyelosyyttejä (kuva 7) esiintyy lähes yksinomaan hypereosinofiilioiden yhteydessä. Ne voidaan erottaa niiden sisältämistä suuremmista oransseista eosinofiilisistä ja sinivioleteista proeosinofiilisistä granuloista. (d’Onofrio & Zini 2015, 49–50.) Basofiililinjan promyelosyyttejä tavataan käytännössä vain kroonisessa ja akuutissa basofiilisessa leukemiassa (d’Onofrio & Zini 2015, 51)

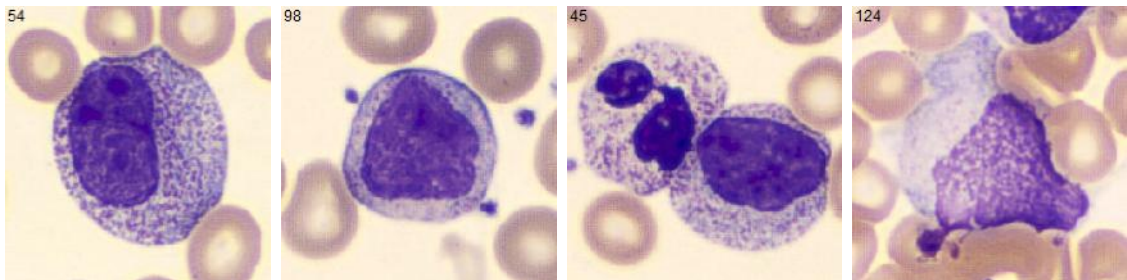


KUVA 7. Eosinofiili promyelosyytti. Proeosinofiiligranula värjäytyy violetista viinipunaiseen. (European LeukemiaNet 2009)

6.1.3 Myelosyytti

Seuraava granulositytin kypsyysvaihe on myelosyytti (kuva 8). Tumaltaan ja kokonaismuodoltaan pyöreä tai ovaali, se on pienempi kuin promyelosyytti (10-18 μm). Solun kromatiini tiivistyy isommiksi kasoiksi jättäen väleihin vaaleampia alueita. Nukleoli on hävinnyt. Tuman pienetessä tuma-sytoplasmasuhde kasvaa. Sytoplasma muuttuu baso-

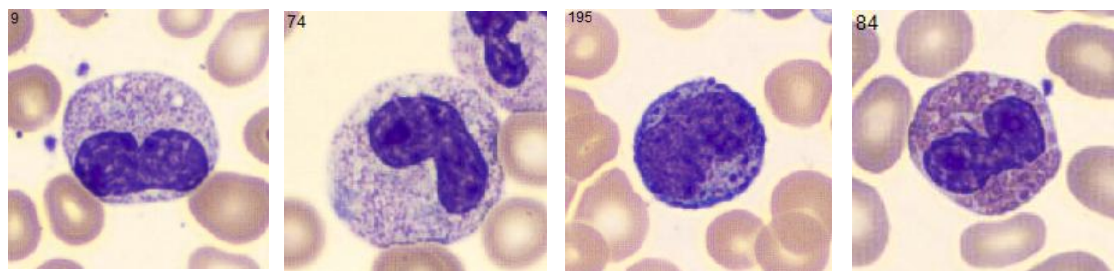
fiilisestä enemmän asidofiiliseksi, eli se värjäytyy punertavammaksi. Golgin laitetta ei enää erota ja sytoplasma on tasaisesti täyttynyt neutrofiili-, eosinofiili- tai basofiililinjauksien mukaisilla granuloilla. Eosinofiilisissa myelosyyteissä voi esiintyä oranssien eosinofiiligranuloiden lisäksi sinivioletteja proeosinofiilisiä granuloita. (Bain 2015, 134; Palmer ym. 2015, 294; d’Onofrio & Zini 2015, 48-49)



KUVA 8. Myelosyyttejä. Kuvassa 45, toinen oikealta, myelosyytin vasemmalla puolella on liuskatunainen neutrofiili. Kuvassa ensimmäinen oikealta (124) solu on levinnyt lasille vedettäessä. Pahanlaatuisissa taudeissa myelosyytit voivat joskus hajota herkästi mekaanisesta rasituksesta. (Cellavision kuvakokoelma)

6.1.4 Metamyelosyytti

Myelosyyttiä pienemmän, Bainin (2014) mukaan halkaisijaltaan 10-12 µm olevan metamyelosyytin tumassa on selvä painauma. Kromatiini on kokkareista, mutta ei aivan niin tiivistynyttä kuin kypsissä neutrofiileissa. Sytoplasma on vaaleanpunainen ja granulat vastaavat kypsien solujen granuloita. (d’Onofrio & Zini 2015, 49; Palmer ym. 2015, 295.)

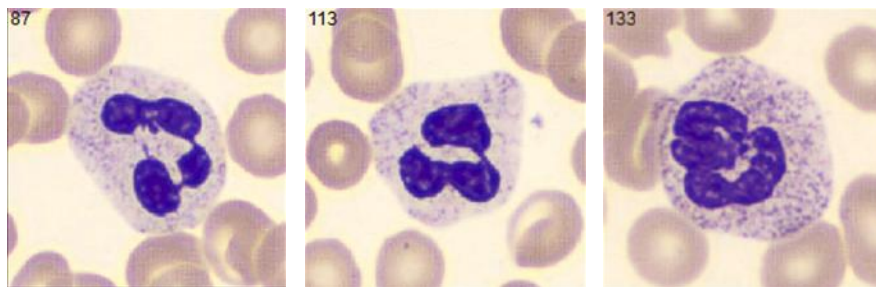


KUVA 9. Metamyelosyyttejä. Kolmannessa kuvassa (195) basofiili metamyelosyytti. Viimeisessä (84) eosinofiili metamyelosyytti, jonka granuloissa vielä proeosinofiilinen violetti sävy. (Cellavision kuvakokoelma)

6.1.5 Neutrofiili

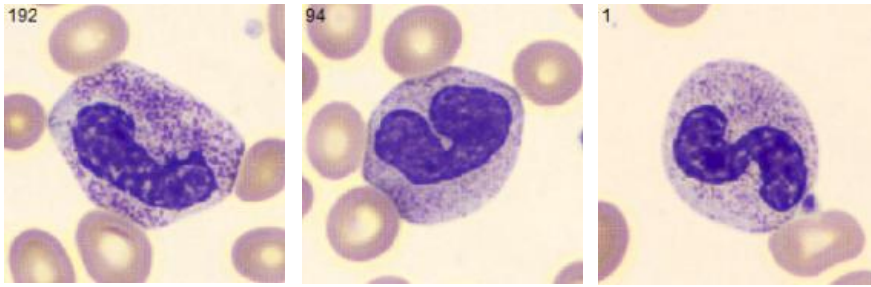
Neutrofiilit ovat granulosityttejä, jotka ovat elimistön pääasiallinen puolustuskeino bakteri-infektioita vastaan. Ne ovat lymfosityttien kanssa runsaslukuisin valkosolutyyppejä terveillä aikuisilla. (Bain 2017, 82; Siitonen & Koistinen 2015.) Halkaisijaltaan 10-14 µm, normaalin kypsän neutrofiilin tuma on yleensä lohkoutunut 3:een tai 4:ään osaan, mutta pieni määrä 2- tai 5-osaisia tumia on normaalia (kuva 10). Näitä soluja kutsutaan liuskatumaisiksi tai segmentoituneiksi neutrofiileiksi. Tuman kromatiini on kokkareiksi tiivistynyttä ja värjäytyy syvän violetiksi. (Palmer ym. 2015, 295.)

Sytoplasma on runsas ja vaaleanpunainen. Sytoplasman punainen sävy johtuu neutrofiilin runsaslukuisista spesifisistä sekundäärigranuloista, joiden koko on liian pieni valomikroskoopilla nähtäväksi. Sytoplasmassa on kuitenkin nähtävissä runsaasti hienoa tiilenpunaista tai violettiä primäärigranulaa. Tulehduksellisissa tiloissa voidaan nähdä niin kutsuttua toksista granulaatiota, jossa primäärigranuloiden koko, määrä, ja värjäytyvyys lisääntyvät. (Bain 2015, 99; d'Onofrio & Zini 2015, 24-25.)



KUVA 10. Liuskatumaisia neutrofiileja. (Cellavision kuvakokoelma)

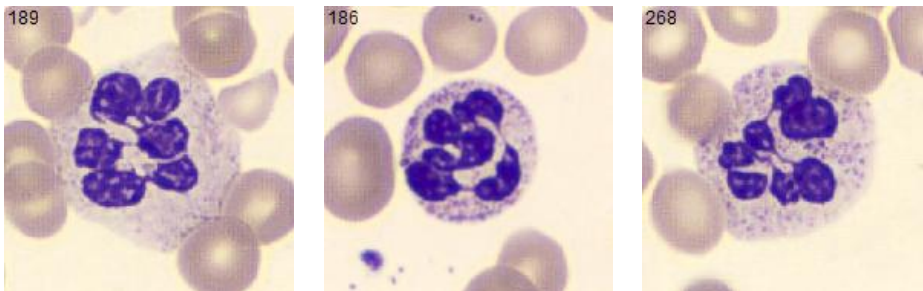
Pienellä osalla (0-8 %) neutrofiileista tuma ei ole lohkoontunut osiin. Näitä kutsutaan sauvatumaisiksi neutrofiileiksi (kuva 11). (Bain 2015, 99-100; 2017, 85.) Sauvatumaisien neutrofiilien erottaminen aliliuskoittuneista neutrofiileista, joista alempana tekstissä, on hankalaa ja niiden laskeminen erikseen liuskatumaisista ei ole diagnostisesti hyödyllistä eikä enää suositeltua (d'Onofrio & Zini 2015, 28; Palmer ym. 2015, 295).



KUVA 11. Sauvatumaisiksi luokiteltavia neutrofiilejä. (Cellavision kuvakokoelma)

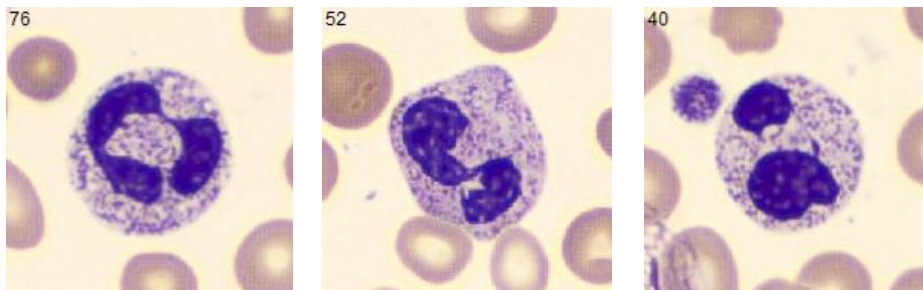
Muutoksia neutrofiilien tumalohkojen määrässä kutsutaan hypo- ja hypersegmentaatioksi, eli ali- ja yliliuskoittumiseksi, tai vasemmalle ja oikealle siirtymiseksi (left ja right shiftiksi). Suuntana vasen kuvaa morfologisen kuvan siirtymistä epäkypsempään suuntaan; oikea tuman yliliuskoittumista. (Palmer ym. 2015, 297; Bain 2015; 99–101.)

Yksi tyypillisimmistä yliliuskoittumisen eli hypersegmentaation syistä on B₁₂-vitamiinin tai foolihapon puutteesta syntynyt megaloblastinen anemia. Tässä sairaudessa yliliuskoittuneiden neutrofiilien ohella nähdään makro-ovalosyyttejä (suuria punasoluja). (Loikas 2015.) Oikealle siirtymistä esiintyy myös joskus infektioiden, myelodysplastisessa syndroomassa ja raudanpuuteanemiassa (Bain 2015, 100).



KUVA 12. Hypersegmentaatiota neutrofiileissä. (Cellavision kuvakokoelma)

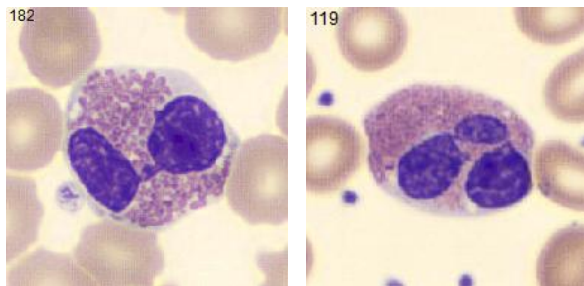
Aliliuskoittuminen eli hyposegmentaatio on yleisimmin merkki tulehduksesta tai infektiosta. Se on kuitenkin normaali löydös raskauden aikana. Kasvutekijät myös aiheuttavat tyypillisesti vasemmalle siirtymistä. (Bain 2015, 100.)



KUVA 13. Aliliuskoittuneita neutrofiilejä. (Cellavision kuvakokoelma)

6.1.6 Eosinofiili

Eosinofiilit ovat halkaisijaltaan keskimäärin 12-17 μm . Näiden granulosyyttien tuma on tavallisimmin lohkoutunut kahteen osaan, joskus kolmeen. Kromatiini on tiivistynyttä, kuten neutrofiileissä. Eosinofiilin tunnistaa helposti sille ominaisista, runsaista lohenpunaisista tai oransseista sekundäärigranuloista, jotka täyttävät lievästi sinertävän sytoplasman (kuva 14). (d’Onofrio & Zini 2015, 28; Palmer ym. 2015, 295.) Eosinofiilit osallistuvat allergisiin reaktioihin ja parasiittien torjumiseen (Siitonen & Koistinen

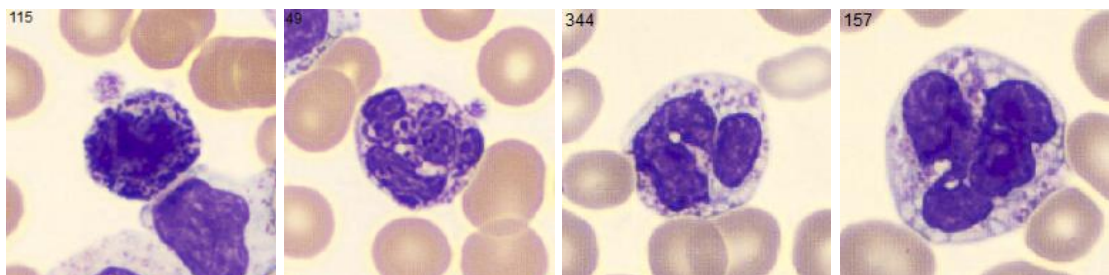


2015).

KUVA 14. Normaleja eosinofiilejä. (Cellavision kuvakokoelma)

6.1.1 Basofiili

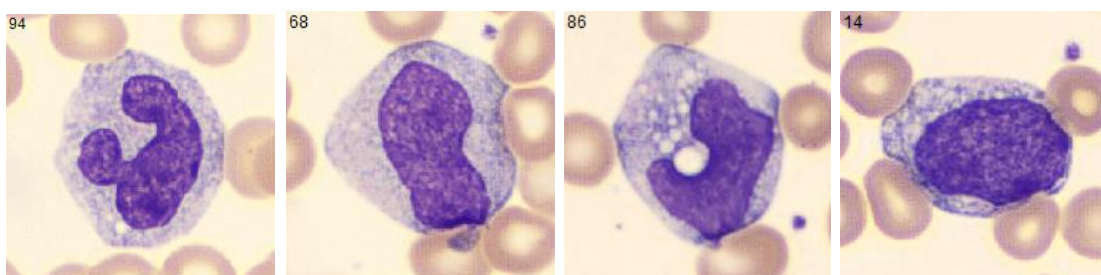
Basofiili (kuva 15) on pienin (10-16 μm) ja harvalukuisin granulosyytti. Basofiilin granulat ovat syvän violetteja ja sisältävät hepariinia, serotoniinia ja hepariinia, joiden avulla basofiili osallistuu allergisten reaktioiden säätelyyn. Tuma lohkoutuu vaihtelevasti ja on usein granuloiden peittämä. Granulat ovat vesiliukoisia, joka voi johtaa niiden häviämiseen värjäysprosessissa, jos metanolifiksatiivi on kontaminoitunut vedellä. (Palmer ym. 2015, 295; Bain 2015, 122-123; d’Onofrio & Zini 2015, 28-30; Bain 2017, 87.)



KUVA 15. Basofiilejä. (Cellavision kuvakokoelma)

6.2. Monosyytti

Monosyytit ovat suurimpia normaalisti löydettäviä valkosoluja. Halkaisijaltaan 15-22 μm :n soluilla on runsas siniharmaa sytoplasma, joka sisältää vaihtelevan määrän erittäin hienojakoista punasävyistä granulaa antaen sytoplasmalle pölyisen tai hiekkaisen ilmeen. Vakuolit ovat tavanomaisia. Monosyytin tuman muoto vaihtelee. Usein se on munuaisen tai hevosenkengän muotoinen, mutta se voi myös olla esimerkiksi pyöreä, ovaali tai lohkoontuneen kaltainen. Kromatiini on vaaleaa ja granulosyyttejä hienojakoisempaa ja tasaisemmin jakaantunut löyhäksi verkoksi. (d’Onofrio & Zini 2015, 32; Palmer ym. 2015, 295; Bain 2017, 87.)



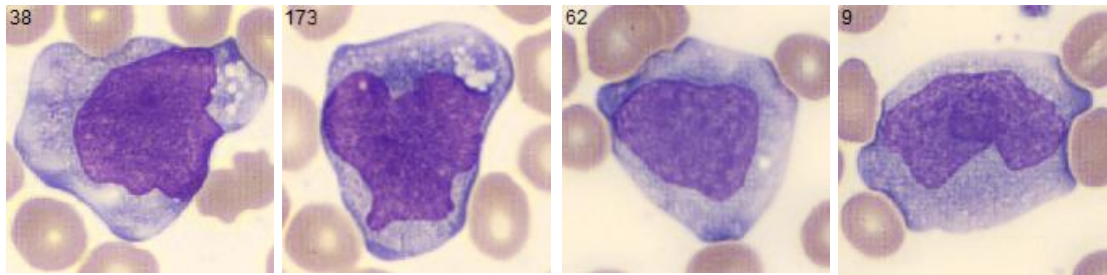
KUVA 16. Tyypillisiä monosyyttejä. (Cellavision kuvakokoelma)

6.2.1 Monoblasti

Monosyytin varhaismuotoja ei esiinny veressä normaalisti. Monoblasti ja promonosyytti ovat isoja soluja runsaalla, siniharmaalla sytoplasmalla. Niiden, eritoten monoblastin, kromatiini on erittäin hienorakenteista ja homogeenistä. Nukleoli on usein selvä. Sytoplasma voi sisältää vähäisesti punertavaa granulaa. Monoblastin tuma on tasaisen pyöreä tai ovaali ilman merkittäviä painaumuksia, kulmia, laskoksia tai taitteita (kuva 18). (Goasguen ym. 2009; d’Onofrio & Zini 2015, 358–363, 517, 520; Bain 2015, 131–132.)

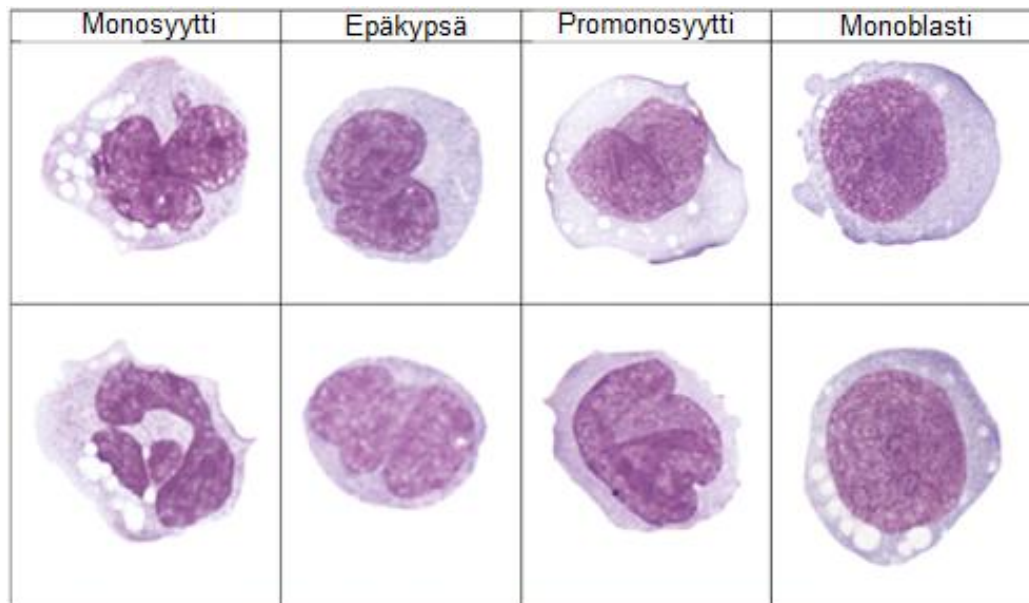
6.2.2 Promonosyytti

Monoblastin ja promonosyytin erottava tekijä on niiden tuman muoto (kuvat 17 ja 18). Promonosyytiksi luokiteltavan solun tuma on alkanut muotoutumaan kulmikkaaksi ja siihen kehittyy painaumuksia tai taitteita monimutkaistaen muotoa. Kromatiini on kuitenkin hienosti jakaantunutta. (Goasguen ym. 2009; d’Onofrio & Zini 2015, 358–363, 517, 520; Bain 2015, 131–132.)



KUVA 17. Promonosyyteiksi tulkittavia soluja. Tuman muoto on kulmikas ja kromatiini hienoa ja tasaista. (Cellavision kuvakokoelma)

Monoblastit ja promonosyytit liittyvät aina monosyyttisiin ja myelomonosyyttisiin leukemioihin (Bain 2015, 132). Monosyytin, promonosyytin ja blastin lisäksi on neljäs yleisesti hyväksytty monosyytin kypsyysluokka, epäkypsä monosyytti (WHO-luokitus atyyppinen monosyytti). Näiden erottaminen promonosyytistä on vaikeaa mutta diagnostisesti tärkeää, koska niitä voi esiintyä esimerkiksi infektioiden tai kasvutekijähoitojen yhteydessä. Promonosyytin kypsyessä sen koko pienenee. Epäkypsän monosyytin tuma ja kromatiini ovat tiivimpiä ja nukleoli on katoamassa. (Goasguen ym. 2009; d’Onofrio & Zini 2015, 515, 518.)



KUVA 18. Goasguenin ym. esimerkit monosyyttien kypsyysasteista (Haematologica 2009)

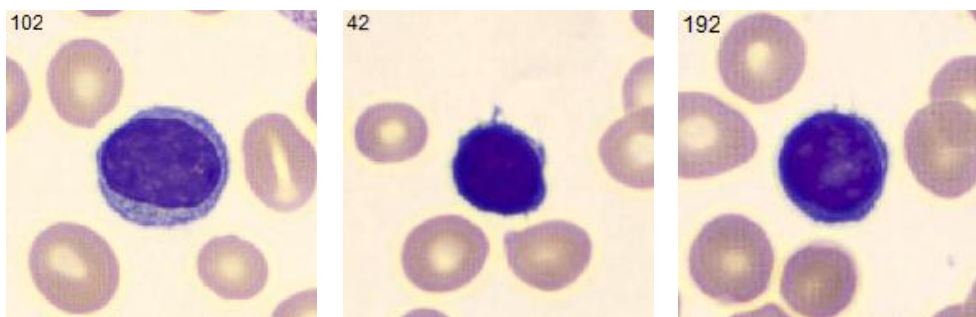
Taulukossa 1 on kansainvälisen asiantuntijaryhmän suosittelemat morfologiset tunnusmerkit monosyytilinjan solujen luokitteluun ja kuvassa 18 heidän valitsemat esimerkit. Erittelylaskennassa monoblastit lasketaan blasteiksi ja promonosyytit ja epä kypsät monosyytit monosyytteihin soveltuvan lausunnon kera; ”Atyyppisiä monosyyttejä +” ”Promonosyyttejä ++”.

TAULUKKO 1. Goasguenin työryhmän suositukset monosyyttien arvioimiseen (Haematologica 2009)

	Tuman muoto	Kromatiini	Sytoplasma	Kommentit
Monoblasti	Pyöreä / Ovaali	Hieno / Pitsimäinen Nukleoli	Basofiilinen, Harvoin atsurofiilinen, Joskus granuloita	Suuri: 20–30 µm
Promonosyytti	Laskostunut / Painaumallinen	Hieno / Pitsimäinen Nukleoli	Vaihtelevasti basofiilinen tai atsurofiilinen, Joskus granuloita	Tuman muoto poislukien hyvin samankaltainen monoblastin kanssa
Epäkypsä monosyytti	Laskostunut / Painaumallinen	Tiivistyneempi Harvoin nukleoli	Vähemmän basofiilinen kuin promonosyytti tai blasti, mutta enemmän kuin kypsä monosyytti	Muistuttaa kypsää monosyyttiä, mutta epäkypsämpi kromatiini ja pienempi koko
Monosyytti	Lohkoontunut / Painaumallinen	Tiivistynyt Ei näkyvää nukleolia	Harmaa, Toisinaan atsurofiilisiä granuloita, Toisinaan vakuoleja	

6.3. Lymfosyytti

Lymfosyytit voidaan koon mukaan jakaa kahteen ryhmään; pieniin ja isoihin lymfosyytteihin. Valtaosa normaalin perifeerisen veren lymfosyyteistä on pieniä, halkaisijaltaan 10-12 μm . (Palmer ym. 2015, 295-296; Bain 2017, 87.) Tuma on pyöreä tai siinä on pieni painauma, ja se täyttää 90 % solusta. Kromatiini on hyvin tiivistynyttä ja tummasti värjäytyvää. Sytoplasma on vaaleansinistä. (d’Onofrio & Zini 2015, 30.)



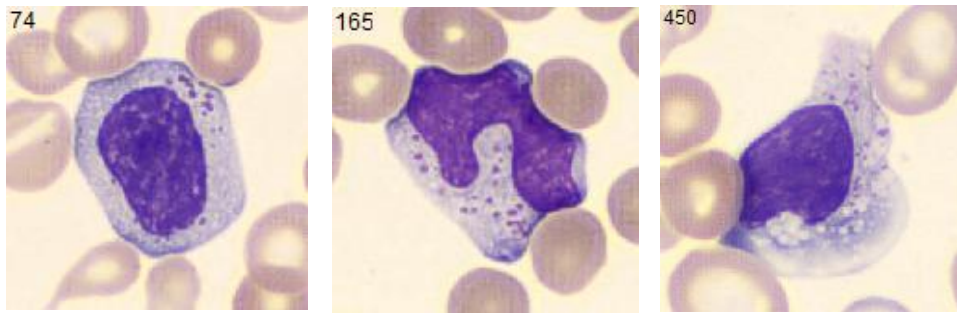
KUVA 19. Pieniä lymfosyyttejä. (Cellavision kuvakokoelma)

Iso lymfosyytti on halkaisijaltaan 12-16 μm . Vaaleansininen sytoplasma on runsaampi ja solun ja tuman muoto on epäsäännöllisempi. Kromatiini on hieman löyhempää kuin pienellä lymfosyytillä. (Bain 2015, 123–124; Palmer ym. 2015, 296.) Kypsillä lymfosyyteillä on tumassa nukleoli, mutta se on harvoin näkyvissä kromatiinin tiivistymisestä johtuen (Bain 2015, 124).



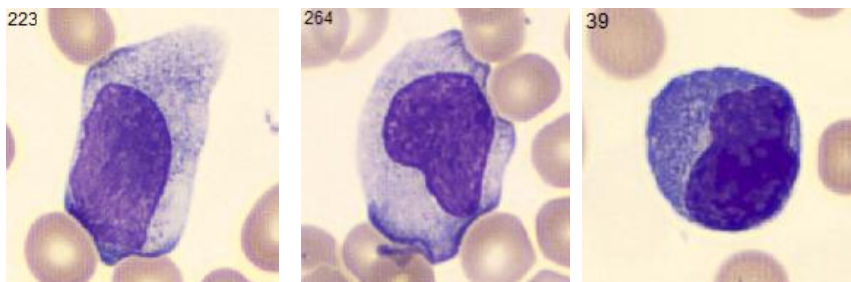
KUVA 20. Tyypillisiä isoja lymfosyyttejä. (Cellavision kuvakokoelma)

Ison lymfosyytin sytoplasma voi sisältää pienen määrän vaihtelevan kokoista punaviolettia, lysosomaalisia entsyymejä sisältävää granulaa (Bain 2015, 123–124). Näitä kutsutaan LGL-lymfosyyteiksi (*large granular lymphocyte*). LGL-soluja ei tavallisesti eritellä erikseen, vaan ne lasketaan lymfosyyteiksi (Palmer ym. 2015, 296). Terveillä yksilöillä niiden osuus voi olla jopa 20 % lymfosyyteistä, mutta tyypillisemmin 5-15 %. Niiden osuus kasvaa virusinfektioiden ja immuunivasteiden seurauksena. (Dearden 2010, 276; Bain 2015, 124, d’Onofrio & Zini 2015, 651).



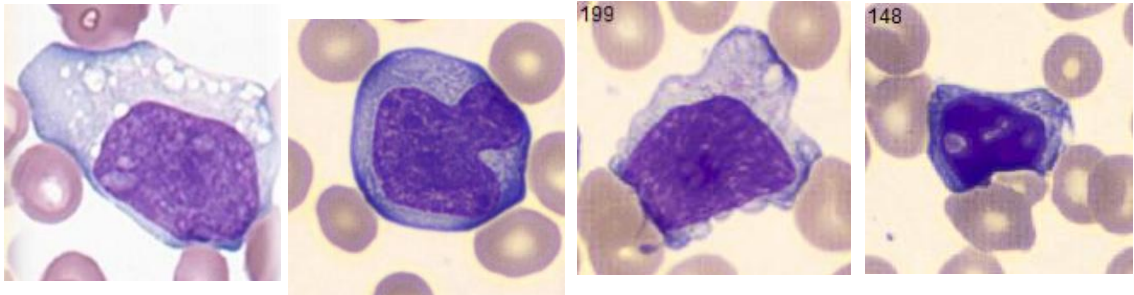
KUVA 21. LGL-lymfosyytit sisältävät selkeämpiä granuloita. (Cellavision kuvakoelma)

Lymfosyyttien morfologia on hyvin altis muutoksille erilaisten immunologisten vasteiden tai hematologisten sairauksien seurauksena. Hyvänlaatuisia muutoksia kutsutaan reaktiivisiksi. Ne ovat tavanomaisia reaktioita immuunivasteille, kuten infektioille. Tällaisia ovat esimerkiksi kasvanut koko, vakuolit, lisääntynyt basofilia ja granulaatio, tuman muodon muutokset ja kromatiinin löyhentyminen (kuva 22). (Palmer ym. 2015, 298.)



KUVA 22. Reaktiivisiin muutoksiin kuuluvat esimerkiksi sytoplasman basofilian lisääntyminen, sytoplasman kasvu ja kromatiinin löyhentyminen. (Cellavision kuvakoelma)

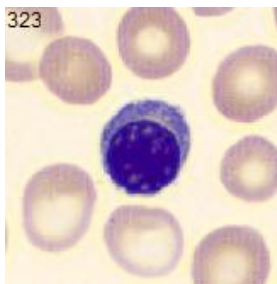
Mahdollisesta veritaudista johtuvia pahanlaatuisia muutoksia kutsutaan atyyppisiksi. Ne voivat olla hyvin samanlaisia kuin hyvänlaatuiset reaktiiviset muutokset, kuten sytoplasman ja tuman kasvu ja muodon monimutkaistuminen, kromatiinin muutokset ja vakuoleiden esiintyminen (kuva 23). Reaktiivisten ja atyyppisten muutosten määrää voidaan tarvittaessa kommentoida erittelylaskentaan ”kohtalaisesti” tai ”runsaasti”.



KUVA 23. Atyyppisiä muutoksia lymfosyyttien morfologiassa. (Cellavision kuvakokoelma, Lustig & Virtanen 2014)

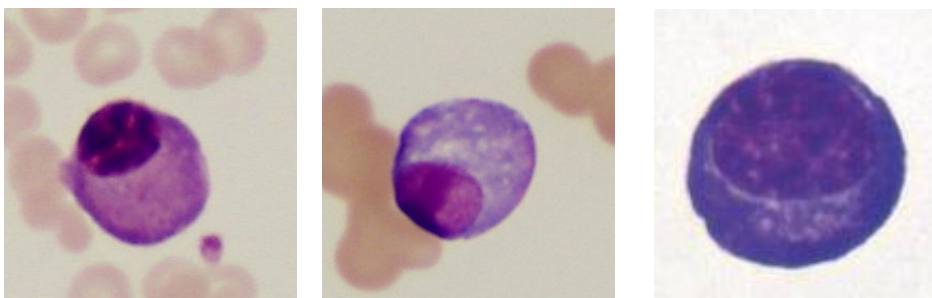
6.3.1 Plasmasolu

Plasmasolu on B-lymfosyytti, jonka tehtävä on valmistaa vasta-aineita. Plasmasolut ovat normaalisti ovaaleja, pituudeltaan 15–25 μm ja halkaisijaltaan 7–15 μm . Solulla on matala tuma-sytoplasmasuhde ja pyöreä tai ovaali tuma on työntynyt solun toiseen pätyyn. Normaalisti kromatiini on tiivistynyt selkeiksi kasoiksi tumakalvon lähelle. Nukleoli ei ole näkyvillä. (d’Onofrio & Zini 2015, 688–689.)



KUVA 24. Plasmasytoidinen lymfosyytti edeltää plasmasolua. Kuvan plasmasytoidinen solu on jo lähellä plasmasolua, mutta sen sytoplasma on vähäisempi. (Cellavision kuvakokoelma)

Kypsän plasmasolun (kuva 25) sytoplasma on syvän sininen sen sisältämien runsaiden ribosomien vuoksi. Joidenkin plasmasolujen sytoplasma saa violetin, jopa punertavan sävyn niihin runsaammin kerääntyneestä immunoglobuliinista, joka sekoittuu ribosomaalisten proteiinien siniseen. Näitä soluja kutsutaan joskus liekki- tai liekehtiviksi plasmasoluiksi. Immunoglobuliini voi joskus muodostaa hieman Auerin sauvaa muistuttavia kiteitä. Tuman vieressä on pitkälle kehittynyt Golgin laite, joka näkyy vaaleana alueena sytoplasmassa. (d’Onofrio & Zini 2015, 689–696.)

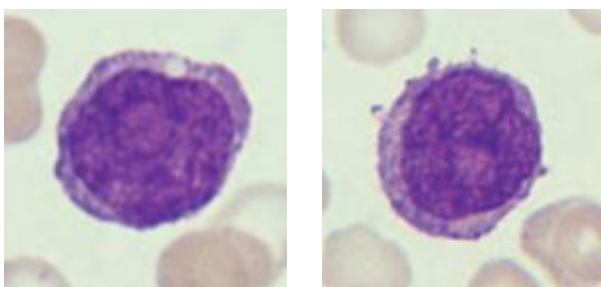


KUVA 25. Plasmasoluja. Tumaa laitaan puskeva Golgin laite näkyy vaaleana kaarena. Punertavan sävyn plasmasolu saa sisältämistään immunoglobuliineista. (Bioanalytiikan koulutusohjelman kuva-arkisto; Khvastunova ym. 2015, muokattu)

Kypsät plasmasolut ovat harvinaisia perifeerisessä veressä. Niitä voi esiintyä reaktiivisesti tulehdustiloissa, mutta tyypillisesti ne liittyvät myeloomaan jossa niitä kutsutaan myeloomasoluiksi. (Bain 2015, 130.) Myeloomasolujen morfologia on usein atyyppinen ja hyvin vaihteleva (d’Onofrio & Zini 2015, 696, 701). Erittelylaskennassa plasmasolut lasketaan lymfosyytteihin ja lukumäärää kommentoidaan ”hieman”, ”kohtalaisesti” tai ”runsaasti”.

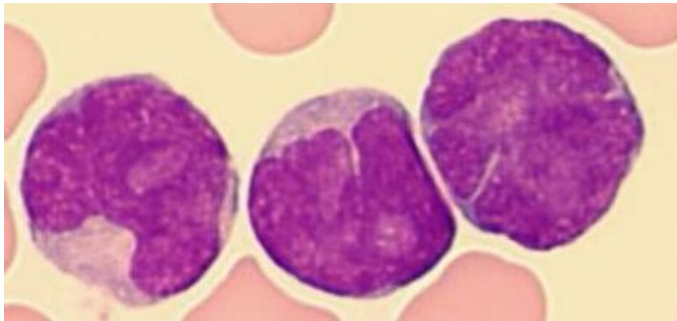
6.3.2 Prolymfosyytti

Lymfosyytin varhainen kehitysmuoto. B-prolymfosyytti (kuva 26) on kaksi kertaa pientä lymfosyyttiä suurempi ja morfologialtaan säännöllisempi. Tuma on pyöreä, harvemmissa tapauksissa esiintyy painaumuksia. Yksittäinen, vaalea nukleoli tummaa, hieman kokkaroitunutta kromatiinia vasten on prolymfosyytin morfologian pääominaisuus. Sytoplasma on runsaahko ja hieman basofiilinen. (d’Onofrio & Zini 2015, 23, 610; Palmer ym. 2015, 299.)



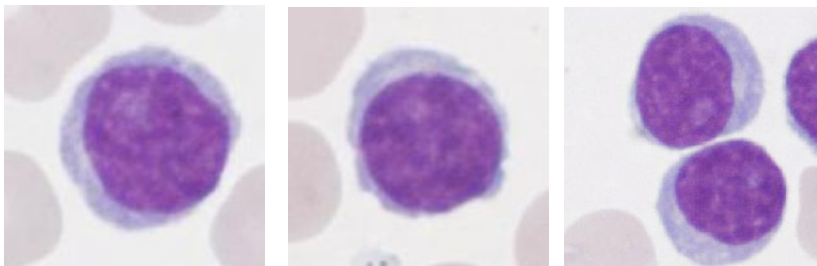
KUVA 26. Prolymfosyyttejä B-prolymfosyyttileukemiassa (Bain 2015, 464) .

T-prolymfosyytit ovat pienempiä ja niiden tumien muoto on vaihtelevampi tasaisen pyöreästä juovikkaaseen, uurteiseen ja kukkamaiseen (kuvat 27 ja 28) (Laribi ym. 2017, 104664, Palmer ym. 2015, 300). Nukleolia ei aina esiinny ja sytoplasma on tavallisesti vähäisempi ja basofiilisempi (d’Onofrio & Zini 2015, 649).



KUVA 27. T-prolymfosyyttileukemia. Leukeemisten T-prolymfosyyttien tumat voivat muotoutua hyvin epäsäännöllisesti. (Laribi ym. 2017)

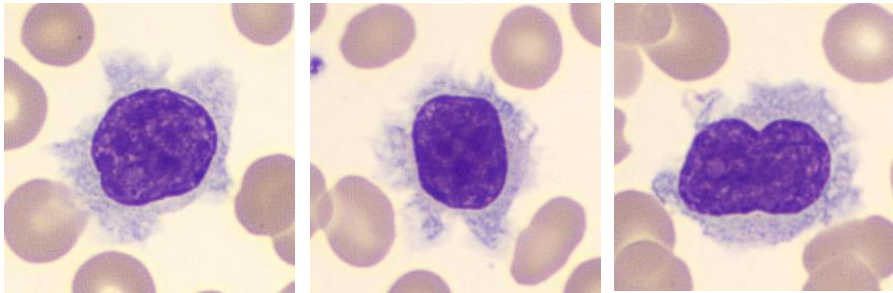
Prolymfosyytit ovat tyypilöydös prolymfosyyttileukemioissa, joissa diagnostisesti niiden osuus tulee olla yli 55 % kaikista lymfosyyteistä. Niitä voi esiintyä pieniä määriä (alle 10 %) tyypillisessä kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa (KLL). Prolymfosyyttien osuuden nopeaa kasvua kutsutaan prolymfosytoidiseksi transformaatioksi. Sen yleisyys on 10–20 % potilaista ja sillä on huono ennuste. (d’Onofrio & Zini 2015, 602, 607, 610.) Prolymfosyytit vastataan ”hieman” jos osuus alle 15%, ”kohtalaisesti” jos osuus alle 55% ja ”runsaasti” jos yli 55%.



KUVA 28. Puolessa T-prolymfosyyttileukemioista tumat ovat pyöreitä ja yksinkertaisia. (Laribi ym. 2017)

6.3.3 Karvasolu

Karvasoluleukemia (HCL = *Hairy cell leukemia*) on lymfosyyttien krooninen sairaus, jossa muodostuvien solujen sytoplasman reuna on repaleinen, muodostaen ”karvoja” koko solun ympärille (kuva 29). Sytoplasma voi sisältää pieniä granuloita tai vakuoleja. (d’Onofrio & Zini 2015, 613).



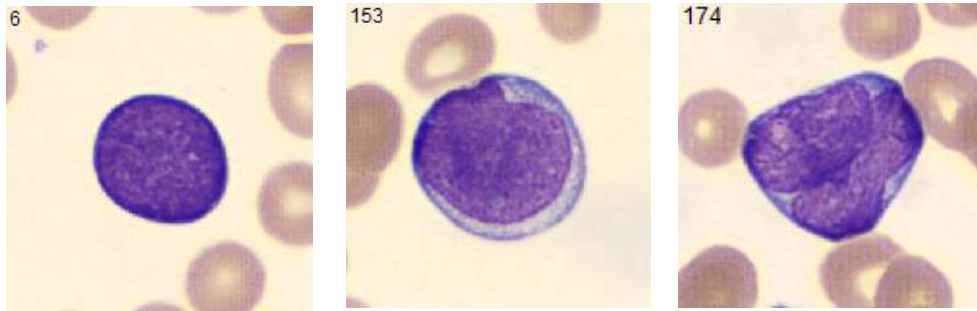
KUVA 29. Karvasoluja. (Cellavision kuvakokoelma)

Vaikka solujen tunnistaminen on yleensä helppoa niiden karvareunuksesta, tulee tulla myös kiinnittää huomiota mekaanisen rasituksen tai liian hitaan kuivumisen aiheuttaman artefaktin poissulkemiseksi (Bain 2015, 10; d’Onofrio & Zini 2015, 613–614). Se on yleisimmin ovaali tai munuaisen muotoinen ja sentraalinen. Se ei ole melkein koskaan sytoplasman toisessa reunassa. Kromatiini on osittain tiivistynyt pieniin kasoihin ja jakautunut tasaisesti. Nukleoli näkyy harvoin ja tällöinkin se on pieni ja huonosti erottuva. Selvä monosytopenia on myös yksi karvasoluleukemian merkeistä. (d’Onofrio & Zini 2015, 613–614.)

Variantissa karvasoluleukemiassa (HCLV = *Hairy cell leukemia variant*) leukeemisissa soluissa yhdistyy prolymfosyytin ja karvasolun morfologia. Sytoplasma on tyypillisesti runsaampi ja basofiilisempi, kuin karvasoluleukemiassa. Variantissa muodossa sytoplasman ”karvat” ovat yleensä lyhyempiä ja paksumpia sekä lukumäärältään vähäisempiä, kuin perinteisessä karvasolussa. HCLV:ssä tuma on pyöreä ja harvoin painaumallinen, ja siinä on selkeä nukleoli. (d’Onofrio & Zini 2015, 619.)

6.3.4 Lymfoblasti

Normaalin lymfoblastin halkaisija on 8–20 μm ja sen pyöreän tuman sisältämä kromatiini on hienojakeista sisältäen yhden tai useamman nukleolin. Sytoplasma on niukka ja basofiilinen. Lymfoblasteja ei normaalisti löydy perifeerisestä verestä ja ne lasketaan erittelyssä blasteihin. Ne yhdistetään akuuttiin lymfoblastileukemiaan (ALL) ja lymfoomiin. (Palmer ym. 2015, 300.)



KUVA 30. Erilaisia lymfoblasteja. (Cellavision kuvakokoelma)

Leukeemisten lymfoblastien morfologia on hyvin vaihteleva. Tyypillisimmin blastit ovat epäkypsiä ja vaihtelevan kokoisia, mutta eivät erityisen suuria. Tuma on pyöreä ja joskus siinä on lovi. Kromatiini on tiheää ja heterogeenisempää kuin myelo- ja monoblasteilla. Nukleoli on harvoin näkyvillä. Sytoplasma on niukka ja heikosti basofiilinen. Burkittin lymfooman leukeemisessa muodossa lymfoblastit ovat pyöreitä, keskikokoisia tai suuria ja niiden sytoplasma on syvän basofiilinen ja usein vakuolisoitunut. (d'Onofrio & Zini 2015, 559, 565).

Joissakin muodoissa taas lymfoblastien kromatiini voi olla kokkareista, tuman muoto epäsäännöllinen, uurteinen ja taitteinen ja niiden sytoplasma runsaampaa. Blastipopulaation morfologia vaihtelee tapauksittain leukemian alatyypistä riippuen hyvin homogeenisesta heterogeeniseen. (d'Onofrio & Zini 2015, 559, 564–565.)

7 PROSESSIN KUVAUS

Työn aiheen toi esille Tampereen ammattikorkeakoulun hematologian lehtori tammi-kuussa 2018. Cellavision® Competency Software -ohjelmisto on ollut ammattikorkeakoulun opetuskäytössä jo vuodesta 2012 lähtien. Fimlab laboratoriot Oy:ltä saatujen, kahdenkymmenen näytteen tunnisteina on kuitenkin tähän asti ollut suurimmalla osalla vain numerosarjoja ja joillain muutamilla näytteillä on ollut keksityt etu- ja sukunimet. Yhtenä tehtävä oli organisoida näytteet paremmin opetuskäyttöä helpottavaan muotoon.

Helmikuussa 2018 aloitin työn Cellavision Competency Software -ohjelmistolla suorittamalla valkosolujen erittelyn ja morfologian arvioimisen kaikille kahdellekymmenelle bioanalytiikan koulutusohjelman käytettävissä olevalle näytteelle. Keksin näytteille numerotunnisteiden sijaan uudet etu- ja sukunimet ja kirjasin kaikkien näytteiden uudet nimet, niiden rinnakkaisnäytteiden lukumäärän, saadut erittelyjakaukset ja pääasialliset morfologiset löydökset taulukkomuotoon Word-ohjelmalla (liite 1 ja 2). A4-paperikokoon mahtuvat taulukot helpottavat esimerkiksi opettajaa valitsemaan sopivia näytteitä opetusta varten ja opiskelijat voivat tarkistaa saamiaan tuloksia niiden avulla.

Työn toisena tehtävänä oli kehittää Tabulaan Cellavisionin ohjelmistoa hyödyntävä verkkokurssi. Ohjelmiston lisenssit rajoittavat käytön ammattikorkeakoulun hematologian tiloihin, joten opiskelijat eivät voi valitettavasti katsoa näytteitä esimerkiksi kotonaan. Myös lisenssien, joita on kaksi, määrä on käytännön rajoittava tekijä. Helpoin toteutustapa on, että opiskelijat suorittavat erittelylaskennan itsenäisesti tai pienissä ryhmissä opettajan valitsemalle näytteelle. Competency Software -ohjelmiston ominaisuudet mahdollistavat *Participant* -tunnuksien luomisen, joilla opiskelijat pääsevät tulkitsemaan opettajan määrittelemät näytteet eivätkä näe toisten ryhmien tuloksia. Koska ohjelmisto rajoittaa *Participant* -tunnusten määrän kolmeenkymmeneen yhdelle testi-näytteelle, loin sen mukaisesti 30 tunnusta ohjelmistoon valmiiksi. Tunnukset listasin Tabulan verkkokurssiin niin, että vain opettaja näkee ne.

Maaliskuussa tein kolmesta käytössä olevasta näytteestä yhden sivun täyttävät, yksityiskohtaisemmat kuvaukset niissä olevista löydöksistä (Liitteet 3, 4 ja 5). Ajattelin, että kyseiset näytteet olisivat hyviä vaihtoehtoja opiskelijoille itsenäiseen arviointiin. Halusin tehdä tarkemmat selitykset näytteiden löydöksistä toivomuksena, että niistä olisi apua kokemattomammille opiskelijoille muutoksien ja erojen tunnistamisessa. Samalla aloitin kirjallisen raportin työstämisen ja tutustuin Sonja Lehdon opinnäytetyöhön ja siihen, mitä hän oli valinnut raporttiosuuteensa.

Koska opinnäytetyön tavoitteena oli parantaa bioanalyttikko-opiskelijoiden osaamista verisolujen morfologiassa, päätettiin raporttiosassa keskittyä valkosolujen morfologian ja siinä tapahtuvien yleisimpien muutoksien kuvailuun. Näin työn kirjallistakin osaa voidaan käyttää opetuksen tai itsenäisen opiskelun osana. Punasolujen morfologian arviointi päätettiin rajata tämän työn ulkopuolelle, koska Fimlab Laboratoriot ei suorita sitä Cellavisionin ohjelmistolla vaan perinteisesti mikroskoopilla, ja sen yksityiskohtainen käsittely olisi laajentanut työtä huomattavasti.

Hematologiasta ja veren soluista on julkaistu runsaasti kirjoja ja oppaita, mutta useat eivät syvenny morfologiaan ja sisältävät yksittäisiä esimerkkikuvia. Olin jo ennen opinnäytetyöprosessia ostanut itselleni Barbara Bainin englanniksi kääntämän, italialaisen hematologien Giuseppe d'Onofrion ja Gina Zinin *Morphology of Blood Disorders* -kirjan toisen painoksen. Heidän kirja todistautui tämän opinnäytetyön kantavaksi voimaksi ja se on vertaansa vailla hematologisten solujen morfologian ja maligniteettien oppikirjana. Päätin käsitellä solujen morfologiaa solukohtaisesti sen sijaan, että olisin käsitellyt sitä eri veritautien kautta. Mainitsin kuitenkin eri solujen ja muutoksien kohdalla sairauksia, joissa kyseiset löydökset ovat tyypillisiä ja ehkä auttavat tunnistamisessa.

8 TUOTOKSET

Opinnäytetyöprosessin aikana syntyi useampia pienempiä tuotoksia tukemaan CellaVision® Competency Software -ohjelmiston käytön laajentamista itsenäiseen hematologian opiskeluun. Käytettävissä olevat näytteet listattiin Word –ohjelmalla taulukkomuotoon (liite 1). Muotoilun lähtökohtana oli, että haluttaessa kaikki tieto näytteistä voidaan tulostaa yhdelle A4-arkille. Näytteet ovat järjestetty aakkosjärjestykseen niiden uusien nimien mukaisesti. Koska useimmista näytteistä on vaihteleva määrä rinnakkaiskopioita, on taulukkoon merkitty jokaiselle näytteelle saatavilla olevien rinnakkaisnäytteiden määrä. Tärkeimpänä tietona on näytteiden pääasialliset löydökset, jotka ovat kirjoitettu lyhyesti antamaan kuva näytteiden sisällöstä. Näytekoelma sisältää muun muassa muutamia normaaleja näytteitä ja joidenkin soluissa on hyvänlaatuisia reaktiivisia muutoksia. Useissa näytteissä on blastisoluja, joiden tunnistaminen on tärkeää. Myös varhaisia monosyyttejä on muutamissa näytteissä. Osalle näytteistä on kirjattu niiden absoluuttinen valkosolumäärä, jos se on ollut saatavilla. Toiseen taulukkoon on kirjattu näytteiden valkosolujen erittelyjakaumat (liite 2). Tulokset on ilmaistu sekä absoluuttisesti, että prosentuaalisesti. Tämän taulukon käyttötarkoitus on auttaa opiskelijoita ja opettajia omien erittelyiden tarkistamisessa.

Tabulakurssin sisällöksi on kolmesta näytteestä luotu Word-tiedostot, joihin on kirjattu näytteen erittelyjakauma ja tulkittu yksityiskohtaisemmin näytteestä löytyneiden valkosolujen morfologisia löydöksiä kuvilla havainnoiden. Opiskelijat voivat käyttää näitä itsenäisesti suoritettujen erittelyiden tarkistamiseen sekä morfologian oppimateriaalina.

Tuotokset ovat lisätty Tabula-alustalla olevalle kurssille ”CVS-2018 CellaVision® Competency Software -ohjelmisto solumorfologian tunnistuksessa”. Kurssi sisältää myös Sonja Lehdon luomat käyttöohjeet ohjelmistolle, listan opiskelijatunnuksista sekä verisolujen tunnistamiseen liittyviä materiaaleja. Lisäksi kurssin kuvaukseen kirjoitettiin pikaohjeet ohjelmiston käyttämiseen.

9 POHDINTA

Opinnäytetyön tarkoituksena oli lisätä Cellavision® Competency Software -ohjelmiston hyödyntämistä hematologian opetuksessa luomalla verkkokurssi, jossa opiskelijat itsenäisesti käyttävät ohjelmistoa ja suorittavat sillä annettujen näytteiden erittelylaskennan. Kurssi-sanan käyttö lopputuotoksen kuvaamiseen voi olla liioittelua. Opinnäytetyö enemminkin loi perustan tai kehykset Cellavision® Competency Software -ohjelmistolla suoritettavien itsenäisten erittelylaskentojen järjestämiseen.

Työn seurauksena ennen sekava näytekokoelma saatiin järjestykseen siistiksi listaksi, johon myös kuvailtiin lyhyesti näytteiden yleiset löydökset. Käsitellyt näytteet ovat anonymoivia, joten ne eivät paljasta kenenkään potilastietoja tässä työssä eikä ohjelmistoa käytettäessä. Näytteistä tallennettiin ensimmäistä kertaa niiden erittelyjakaumat helppolukuiseen taulukkoon, jonka avulla opiskelijat ja opettajat voivat tarkistaa erittelyidensä tulokset. Nämä helpottavat huomattavasti ohjelmiston käyttöä tulevaisuudessa. Työ myös nostaa esille Sonja Lehdon luomat käyttöohjeet ohjelmistolle, jotka ovat jääneet muuten vähälle käytölle.

Opinnäytetyön tuotoksia ei ole vielä testattu käytännössä. Niitä tullaan kokeilemaan ensimmäisen kerran syksyllä 2018 jo useamman vuoden opiskelleilla bioanalyttiko-opiskelijoilla. On vaikea sanoa ennakkoon, kuinka paljon tätä työtä hyödynnetään tulevaisuudessa hematologian opetuksessa. Itsenäisen opiskelun osuus on lisääntymässä ja Cellavisionin ohjelmisto mahdollistaa virtuaalisten erittelylaskentojen tekemisen opiskelijan omalla ajalla. Tämä vain vaatii opettajaa luomaan ohjelmistoon ”*Test casen*” ja jakamaan opiskelijoille omat tunnukset, joilla he voivat avata testinäytteen.

Työn tavoitteena oli bioanalyttikko-opiskelijoiden verisolujen morfologian osaamisen parantaminen ja tutustuttaminen virtuaalimikroskopiaan. Tavoitteen täyttymistä voidaan arvioida vasta, kun ohjelmistoa ja työn tuotoksia on käytetty osana itsenäistä opiskelua. Ohjelmisto kuitenkin mahdollistaa aivan toisen tavan arvioida valkosoluja verrattuna perinteiseen mikroskopointiin.

Raportti pohjusti aihetta selostamalla hematologian ja verisolujen morfologian opetusta bioanalyttikkojen koulutuksessa ja toi esille opinnäytetyön käyttökohteen. Virtuaali-

mikroskopiaa ja automaattimikroskoopin toimintatapaa käytiin lyhyesti läpi, jotta lukija saisi mielikuvan minkälainen automaattimikroskooppi on ja miten sitä voi käyttää veren solujen tutkimiseen. Tarkoituksena oli myös, että lukija hahmottaisi Cellavision® Competency Software:n kaltaisen ohjelmiston käyttömahdollisuuksia opetustarkoituksessa.

Raportin tukevimmman osan muodostaa verisolujen morfologia. Koska opintojeni aikana näkemäni ja käyttämäni morfologian oppikirjat ja tunnistusoppaat ovat mielestäni antaneet hyvin yksinkertaistettuja määritelmiä eri solujen morfologioille, joskus ristiriitaisiakin, halusin omassa työssäni tuoda esille edes hieman laajemman ja värikkäämmän kuvauksen eri soluista. Kuvat ovat mielestäni paras tapa antaa tietoa, joten pyrin käyttämään niitä runsaasti. Kuvia lainasin koulutusohjelman omista kuva-arkistoista ja sellaisista lähteistä, joiden tekijänoikeussuoja mahdollisti niiden käytön ei-kaupallisessa tutkimus- ja opetuskäytössä.

Solumorfologian määritelmien lähteinä käytin pääosin International Council for Standardization in Haematology (Palmer ym.) 2015 julkaisemia kansainvälisiä suosituksia verensolujen morfologian arvioimiseksi, sekä Giuseppe d’Onofrio ja Gina Zinin *Morphology of Blood Disorders* –kirjan toista painosta. D’Onofrio ja Zini ovat erittäin kokeneita ja tunnustettuja hematologian professoreita. Heidän kirjansa syventyy veritautien morfologiaan poikkeuksellisen tarkasti ja se on kuvitettu yli 1800:lla kuvalla. Lähteet ovat ajantasaisia ja luotettavia morfologian alalla. Kirjan käyttö opinnäytetyössä lisäsi moninkertaisesti ymmärrystäni verisolujen morfologian monimuotoisuudesta.

Cellavision on jo korvannut Competency Software –ohjelmiston uudella selainpohjaisella Cellavision® Proficiency Software –ohjelmistolla. Tulevaisuudessa jatkokehityksineen voisi olla tähän ohjelmistoon tutustuminen ja pohtiminen sen käyttöönnoton mahdollisuuksista hematologian opetuksessa. Ohjelmisto vaatisi uudet käyttöohjeet, mutta saattaisi mahdollistaa opiskelijalle etäopiskelun kotona.

LÄHTEET

Bain, B. J. 2015. Blood Cells: A Practical Guide. 5. painos. West Sussex: Wiley-Blackwell.

Bain, B. J. 2017. Blood Cell Morphology in Health and Disease. Teoksessa Bain, B. J., Bates, I., Laffan, M. A. & Lewis, S. M. (toim.) 2017. Dacie and Lewis practical haematology. 12. painos. Philadelphia: Elsevier.

Bioanalytiikan koulutusohjelman kuva-arkisto. Tampereen ammattikorkeakoulu. Bioanalytiikan koulutusohjelma.

Ceellie, H., Dinkelaar, R. B. & van Gelder, W. 2007. Examination of peripheral blood films using automated microscopy. Evaluation of Diffmaster Octavia and Cellavision DM96. Journal of Clinical Pathology 60 (1), 72-79.

CellaVision AB. 2009. CellaVision® DM1200 User's Manual 3.0. 2009.

CellaVision AB. 2012. CellaVision® DM92 User's Manual 3.1-3.2. 2012.

CellaVision AB. 2018a. Our product offer. Luettu 16.3.2018.
<http://www.cellavision.com/en/for-investors/our-product-offer>

CellaVision AB. 2018b. Product Factsheet DM1200. Luettu 16.3.2018.
http://www.cellavision.com/images/pdf/CellaVision_DM1200.pdf

CellaVision AB. 2018c. Product Factsheet DM9600. Luettu 16.3.2018.
http://www.cellavision.com/images/pdf/CellaVision_DM9600.pdf

CellaVision AB. 2018d. Introducing DM1200 -esittelyvideo. Katsottu 19.3.2018.
http://www.cellavision.com/images/pop-up-video/DM1200_small.mp4

Cellavision AB. 2018e. CellaVision Peripheral Blood Application Product Factsheet. Luettu 19.3.2018.
http://www.cellavision.com/images/pdf/CellaVision_Peripheral_Blood_Application.pdf

Cellavision kuvakokoelma. Tampereen ammattikorkeakoulu. Bioanalytiikan koulutusohjelma.

Dearden, C. 2011. Large granular lymphocytic leukaemia pathogenesis and management. British Journal of Haematology 152 (3), 273-283.

European LeukemiaNet. 2009. An atlas of cells with consensual nomenclature by the WP10 Morphology Faculty. Julkaistu 25.10.2008. Päivitetty 10.10.2009. Lainattu 24.5.2018. https://www.leukemia-net.org/content/diagnostics/diagnostics/morphology/index_eng.html

Goasguen, J.E., Bennett, J.M., Bain, B.J., Vallespi, T., Brunning, R., Mufti, G.J. 2009. Morphological Evaluation Of Monocytes And Their Precursors. Haematologica 94 (7), 994-997.

Helminen-Pacius, P. 2010. Automaattimikroskooppi nopeuttaa käytäntöjä hematologiassa laboratoriossa. *Moodi* 4/2010, 215-218.

Khvastunova, A. N., Kuznetsova, S. A., Al-Radi, L. S., Vylegzhanina, A. V., Zakirova, A. O., Fedyanina, O. S., Ataulakhanov, F. 2015. Anti-CD antibody microarray for human leukocyte morphology examination allows analyzing rare cell populations and suggesting preliminary diagnosis in leukemia. *Scientific Reports* 5, 12573.

Laribi, K., Lemaire, P., Sandrini, J., & Baugier de Materre, A. 2017. Advances in the understanding and management of T-cell prolymphocytic leukemia. *Oncotarget* 8 (61), 104664–104686

Loikas, S. 2015. Megaloblastisen anemian selvittely. Teoksessa Porkka, K., Lassila, R., Remes, K. & Savolainen, E. (toim.) 2015. Veritaudit. 4. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim <http://www.oppiporrti.fi/op/ver01105/do> (Vaatii käyttöoikeuden)

Lustig, S. & Virtanen, A. 2014. Solumorfologian kriteerit. Bioanalytiikan koulutusohjelma. Tampereen ammattikorkeakoulu. Opinnäytetyö.

Mufti, G. J., Bennett, J. M., Goasguen, J., Bain, B. J., Baumann, I., Brunning, R., Caz-zola, M., Fenaux, P., Germing, U., Hellström-Lindberg, E., Jinnai, I., Manabe, A., Matsuda, A., Niemeyer, C. M., Sanz, G., Tomonaga, M., Vallespi, T., Yoshimi, A. 2008. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 93 (11), 1712-1717.

Oertel, J., Oertel, B., Schleicher, J., Huhn, D. 1998. Detection of small numbers of im-mature cells in the blood of healthy subjects. *Journal of Clinical Pathology* 51 (12), 886-890.

d’Onofrio, G. & Zini, G. 2015. Morphology of Blood Disorders. 2 painos. Käänt. Bain, B. J.. West Sussex: Wiley-Blackwell.

Palmer, L., Briggs, C., McFadden, S., Zini, G., Burthem, J., Rozenberg, G., Proytcheva, M. & Machin, S. J. 2015. ICSH recommendations for the standardization of nomencla-ture and grading of peripheral blood cell morphological features. *International Journal of Laboratory Hematology* 37 (3), 287-303.

Porkka, K., Lassila, R., Remes, K. & Savolainen, E. (toim.) 2015. Veritaudit. 4.uud. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Siitonen, T. & Koistinen, P. 2015. Johdanto verisolujen tuotantoon ja sen säätelyyn. Teoksessa Porkka, K., Lassila, R., Remes, K. & Savolainen, E. (toim.) 2015. Veritaudit. 4. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim <http://www.oppiporrti.fi/op/ver00100/do> (Vaa-tii käyttöoikeuden)

Savolainen, E. & Tienhaara, A. 2015. Verinäytteet ja morfologiset tutkimukset. Teok-sessa Porkka, K., Lassila, R., Remes, K. & Savolainen, E. (toim.) 2015. Veritaudit. 4. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim <http://www.oppiporrti.fi/op/ver00502/do> (Vaatii käyttöoikeuden)

Tampereen ammattikorkeakoulu. Opinto-opas. Bioanalytikkokoulutus.
<http://opinto-opas-ops.tamk.fi/index.php/fi/167/fi/49590/18BA/year/2018>

The Armed Forces Institute of Pathology. Bone marrow: acute promyelocytic leukemia, microgranular variant (AML-M3V). Päivitetty 8.7.2008. Lainattu 24.5.2018.
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:AML-M3V.jpg>

Vilkka, H. & Airaksinen, T. 2003. Toiminnallinen opinnäytetyö. Jyväskylä: Kustannus-osakeyhtiö Tammi.

LIITTEET

LIITE 1. BIOANALYTIIKAN KOULUTUSOHJELMAN KÄYTÖSSÄ OLEVAT VIRTUAALINÄYTTEET JA NIIDEN PÄÄASIALLISET LÖYDÖKSET

LIITE 2. BIOANALYTIIKAN KOULUTUSOHJELMAN KÄYTÖSSÄ OLEVIEN VIRTUAALINÄYTTEIDEN ERITTELYJAKAUMAT

LIITE 3. NÄYTTEEN ”LYYLI MARJUKKA BLISTER” KUVAUS

LIITE 4. NÄYTTEEN ”PERTTU ERKKILÄ” KUVAUS

LIITE 5. NÄYTTEEN ”MONIKA LYYTIKÄINEN” KUVAUS